

Očkování proti virové hepatitidě B u pacientů s chronickým selháním ledvin – dvacetileté zkušenosti

L. Rožnovský¹, J. Tvrdlík², L. Kabieszová¹, L. Petroušová¹, I. Orságová¹, L. Hozáková¹, I. Lochman³, A. Kloudová³, I. Valkovský^{4,5}, P. Letocha⁶, S. Schwarzková⁷, M. Hladík⁸, A. Zjevíková¹

¹ Klinika infekčního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava, přednosta prim. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

² Katedra informatiky a počítačů Ostravské univerzity v Ostravě, vedoucí doc. Ing. Cyril Klimeš, CSc.

³ Oddělení imunologie a alergologie Zdravotního ústavu Ostrava, vedoucí RNDr. Ivo Lochman, CSc.

⁴ Interní klinika Fakultní nemocnice Ostrava, přednosta doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

⁵ Katedra interních oborů Lékařské fakulty Ostravské univerzity v Ostravě, vedoucí MUDr. Ivo Valkovský

⁶ Interní oddělení Městské nemocnice Ostrava, přednosta prim. MUDr. Radim Kryza

⁷ Dialyzační středisko B. Braun Avitum Ostrava-Vítkovice, vedoucí lékařka MUDr. Sylvie Schwarzková

⁸ Klinika dětského lékařství Fakultní nemocnice Ostrava, přednosta doc. MUDr. Michal Hladík, Ph.D.

Souhrn: Cíl: Byla sledována účinnost vakcinace proti virové hepatitidě B (VHB) u pacientů s chronickým selháním ledvin ze 4 dialyzačních center v letech 1988–2010. *Soubor pacientů a metodika:* Vakcinace proti VHB byla zahájena u 1 271 pacientů (606 žen, 665 mužů). Pacientům s již zahájenou dialyzační léčbou byly podány i.m. 3 dávky vakcíny v intervalu 0, 1 a 2 měsíce, pacientům dosud nezařazeným do dialyzační léčby v intervalu 0, 1 a 6 měsíců. Zpočátku se užívala plazmová vakcína, od roku 1990 rekombinantní vakcína. Vakcína obsahovala 40 µg HBsAg u 1 002 pacientů, nebo 20 µg HBsAg u 269 pacientů (do roku 2000). Stanovení HBsAg, protilátek anti-HBs a anti-HBc bylo prováděno při zahájení vakcinace, 1–2 měsíce po vakcinaci a poté 2krát ročně. Revakcinace se užívala u pacientů bez protektivní hladiny anti-HBs po očkování nebo po vymizení protilátek anti-HBs. *Výsledky:* Po 3. dávce vakcíny byly protilátky anti-HBs vyšetřeny u 786 pacientů. Ochranná hladina anti-HBs (≥ 10 IU/l) byla prokázána po 3., 4. a 5. dávce vakcíny u 49 %, 65 % a 74 % pacientů. Vymizení protilátek anti-HBs bylo zjištěno po 3 a 5 letech od vakcinace u 47 % a 68 % pacientů. Infekce virem hepatitidy B s pozitivitou HBsAg byla zjištěna u 28 pacientů, z nichž 27 se infikovalo v letech 1988–1994. Sérokonverze anti-HBc byla zaznamenána u 10 pacientů. *Závěr:* Vakcinace už v 90. letech minulého století významně přispěla k poklesu incidence VHB u pacientů s chronickým selháním ledvin. Přesto i nadále po aplikaci rekombinantní vakcíny nevytvoří ochrannou hladinu anti-HBs přibližně 1/4 pacientů s chronickým selháním ledvin, a proto je vhodné zvážovat nové možnosti vakcinace proti VHB i v naší republice.

Klíčová slova: hepatitida B – vakcinace – selhání ledvin – anti-HBs protilátky – HBsAg

Vaccination against hepatitis B in patients with chronic renal failure – twenty years follow-up

Summary: *Aim:* The efficacy of vaccination against hepatitis B was evaluated in patients with chronic renal failure from 4 dialysis units in 1988–2010. *Patients and Methods:* Hepatitis B vaccination was started in 1 271 patients with chronic renal failure (606 female, 665 male). Patients received intramuscularly 3 doses of plasma-derived or since 1990, recombinant vaccine at the interval 0, 1 and 2 months for dialysis patients and 0, 1 and 6 months for pre-dialysis patients. Each vaccine contained 40 µg of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in 1 002 patients, however only 20 µg HBsAg in 269 patients till 2000. Blood samples were obtained at the beginning of vaccination, 1–2 month after immunization and biannual thereafter. Serum samples were tested using ELISA methods for HBsAg and antibodies against hepatitis B surface and core antigens (anti-HBs, anti-HBc). The patients without protective anti-HBs level and the patients with waning of anti-HBs antibodies were revaccinated. *Results:* Anti-HBs antibodies after the third vaccine were investigated in 786 patients. Protective anti-HBs levels (≥ 10 IU/l) were proved in 49%, 65% and 74% patients after the third, fourth and fifth vaccine. The waning of protective anti-HBs antibodies was detected in 47% and 68% of patients during 3 and 5 years after vaccination. The new infections with HBsAg positive status were proved in 28 patients, in 27 of them in period 1988–1994. Anti-HBc seroconversion was observed in 10 patients. *Conclusion:* Vaccination considerably reduced hepatitis B incidence in the patients with chronic renal failure during nineties. However still approximately one quarter of patients did not produce protective anti-HBs level after immunization with recombinant vaccine and new form of vaccination against hepatitis B may be considered also in the Czech Republic.

Key words: hepatitis B – vaccine – renal failure – anti-HBs antibodies – HBsAg

Úvod

Pacienti s dialyzační léčbou byli od počátku používání této léčebné metody

často infikováni virem hepatitidy B s následným rozvojem akutní a chronické virové hepatitidy B (VHB).

Vakcinace proti VHB, která byla zahájena ve vyspělých zemích v 80. letech 20. století, významně přispěla ke sni-

žení počtu infekcí u pacientů s chronickým selháním ledvin [1]. Např. při srovnání 70. a 90. let 20. století byl u pacientů s dialyzační léčbou v USA zaznamenán pokles akutních infekcí z 6,2 na 0,1 % a snížení četnosti chronické VHB z 7,8 na 0,9 % [2]. K infikování pacientů docházelo zejména krátce po zahájení dialyzační léčby. Na Slovensku byl např. na počátku 90. let minulého století prokázán vznik HBsAg u 34 z 84 pacientů očkovanych až po zahájení dialyzační léčby [3]. Proto se doporučovala vakcinace už před zahájením dialyzační léčby. U pacientů s dialyzační léčbou nebo s hladinou kreatininu přesahující 350 $\mu\text{mol/l}$ byla navíc prokazována nižší tvorba protilátek anti-HBs [2,4–7].

Ve **zdravé populaci** po vakcinaci proti VHB vytvoří ochranné hladiny anti-HBs ($\geq 10 \text{ IU/l}$) přibližně 90–95 % dospělých. Postačuje k tomu podání 3 dávek vakcíny s obsahem 20 μg HBsAg v intervalu 0, 1 a 6 měsíců. Sérologické vyšetření se provádí po 1–2 měsících od vakcinace, kdy jsou hladiny anti-HBs nejvyšší. Zdravé osoby s ochrannou hladinou anti-HBs jsou dlouhodobě, snad i celoživotně chráněny před infekcí a neprovádí se u nich revakcinace ani po poklesu hladiny anti-HBs protilátek pod ochrannou úroveň [8].

U **pacientů se selháním ledvin** je účinnost vakcinace nižší. Při použití shodných nebo modifikovaných vakcinačních schémat se prokazuje ochranná hladina anti-HBs u 34–89 % pacientů [2,6,9]. Navíc protilátky anti-HBs u pacientů se selháním ledvin přetrvávají kratší dobu než u zdravé populace. Protilátky je nutné vyšetřovat v intervalu 6–12 měsíců a po jejich vymizení se provádí revakcinace vzhledem k riziku infekce virem hepatitidy B [8,10]. Nedostatečná tvorba protilátek anti-HBs u pacientů se selháním ledvin souvisí zejména s nedostatečnou aktivací antigen prezentujících buněk [4,11,12]. Imunodeficit nepříznivě ovlivňuje pokročilé selhání ledvin, dialyzační léčba, z dalších faktorů např. vyšší věk a obezita [6,7].

Modifikace vakcinačních schémat u pacientů se selháním ledvin probíhala v několika oblastech. Aplikace o něco účinnějších plazmových vakcín byla ve vyspělých zemích ukončena v 90. letech minulého století pro obavy z přenosu infekcí, od té doby se používají jen rekombinantní vakcíny [4]. Už v 90. letech 20. století zlepšilo účinnost vakcinace zkrácení intervalu vakcinace na 0, 1 a 2 měsíce, zvýšení obsahu HBsAg ve vakcíně na 40 μg nebo podání 4 dávek vakcíny v intervalu 0, 1, 2 a 6 měsíců [1,4]. V současné době se za standardní považuje podání 4 dávek vakcíny s obsahem 40 μg HBsAg v intervalu 0, 1, 2 a 6 měsíců, ochranné hladiny anti-HBs přesto nevytvoří 13–40 % pacientů [4,6,13].

Od 90. let minulého století se zkoušela intradermální aplikace vakcíny [6,15,16]. Další směr zahrnoval podání vakcíny s adjuvantními prostředky, např. interferony, interleukinem-2 nebo levamisolem [4,7]. Koncem 90. let 20. století byly vyvinuty vakcíny s více antigeny viru hepatitidy B (kromě HBsAg i pre-S1 a pre-S2), v posledních letech přináší slibné výsledky aplikace vakcín s novými adjuvantními prostředky, např. AS04 [4,11,14].

V naší republice byla vakcinace proti VHB u pacientů s chronickým selháním ledvin zahájena v roce 1988. Pravidelně největší soubor, který zahrnuje 1 271 pacientů s chronickým selháním ledvin, je sledován v Ostravě. V souboru byla retrospektivně hodno-

cena četnost infekcí a účinnost vakcinace, která zahrnovala zejména tvorbu protilátek anti-HBs po vakcinaci a jejich přetrvávání v delším odstupu od očkování.

Soubor pacientů a metodika

Vakcinace proti VHB u pacientů s chronickým selháním ledvin byla zahájena v Ostravě v roce 1988. Zpočátku se očkování provádělo na Protiepidemickém odboru Krajské hygienické strážnice v Ostravě, od roku 1989 na Klinice infekčního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava. Soubor postupně narůstal, počátkem roku 2010 zahrnoval 1 271 pacientů. Do souboru byli zahrnuti všichni pacienti, kterým byla podána alespoň jedna dávka vakcíny. Očkování bylo zahájeno ve věku 4–92 let, průměrný věk pacientů byl 61 let (tab. 1). V souboru bylo 606 žen (průměrný věk 62 let) a 665 mužů (průměrný věk 60 let). Jednalo se o pacienty z 3 dialyzačních center pro dospělé, dětské dialýzy a příslušných nefrologických ambulancí. Transplantace ledviny byla provedena u 164 pacientů. Dosud zemřelo 581 pacientů.

Základní očkování spočívalo v podání 3 dávek vakcíny v intervalu 0, 1 a 2 měsíce, což bylo indikováno u 547 pacientů s dialyzační léčbou při zahájení vakcinace, nebo 0, 1 a 6 měsíců, což bylo doporučeno u 724 pacientů bez dialyzační léčby. Vakcína s obsahem 20 μg HBsAg byla aplikována 269 pacientům (zpočátku všem,

Tab. 1. Vakcinace proti hepatitidě B u 1 271 pacientů s chronickým selháním ledvin.

		Celkem (%)	Ženy	Muži
všichni pacienti		1 271 (100)	606	665
věkové skupiny	do 20 let	20 (2)	8	12
	20–39 let	89 (7)	40	49
	40–59 let	380 (30)	173	207
	60–79 let	673 (53)	328	345
	nad 79 let	109 (9)	57	52
dialýza (schéma 0, 1, 2 měsíce)		547 (43)	242	305
bez dialýzy (schéma 0, 1, 6 měsíců)		724 (57)	364	360
vakcína s 40 μg HBsAg		1 002 (79)	557	545
vakcína s 20 μg HBsAg		269 (21)	149	120

v letech 1990–2000 jen pacientům bez dialyzační léčby), vakcína s obsahem 40 µg HBsAg byla podána 1 002 pacientům. Zpočátku se používala plazmová vakcína H-B-vax (Merck Sharp & Dohme Ltd., USA), která byla aplikována 53 pacientům, od roku 1990 se užívala rekombinantní vakcína Engerix-B (GlaxoSmithKline, Belgie). Vakcína se podávala i.m. do deltového svalu, při dávce 40 µg HBsAg do obou deltových svalů. Pro pravděpodobnou alergickou reakci na Engerix-B byla vakcinace ukončena u 5 pacientů.

Základní vakcinace s podáním 3 dávek vakcíny byla ukončena u 893 z 1 271 pacientů. Sérologické vyšetření po vakcinaci bylo provedeno u 786 pacientů.

Pacienti bez ochranné hladiny anti-HBs po 3. dávce vakcíny obdrželi další dávku vakcíny s následným vyšetřením anti-HBs. U většiny pacientů se aplikovala 4. dávka vakcíny (případně další dávka) do 4 měsíců od dávky předchozí. Podání 4. dávky vakcíny převedlo pacienty s dialyzační léčbou prakticky do dnes standardního schématu 0, 1, 2 a 6 měsíců, pacienty bez dialyzační léčby do schématu 0, 1, 6 a 10 měsíců. Rovněž u pacientů bez ochranné hladiny anti-HBs po 4. dávce vakcíny očkování pokračovalo. Vakcinace se ukončovala u pacientů bez protektivní hladiny anti-HBs nejdříve po 5. dávce vakcíny. Revakcinace byla prováděna i po vymizení ochranné hladiny anti-HBs, vakcína se aplikovala u většiny pacientů do 2 měsíců od zjištění nedostatečné hladiny anti-HBs.

Sérologická vyšetření se prováděla při zahájení vakcinace, po 1–2 měsících od 3. či další dávky vakcíny a poté 2krát ročně. HBsAg, protilátky anti-HBs a anti-HBc byly stanovovány ELISA metodou za použití komerčních souprav (zpočátku Sevac, Česká Republika, od roku 1994 DiaSorin, Itálie a BioRad, Francie). Protilátky anti-HBs byly hodnoceny po 3. či další dávce vakcíny, hladiny anti-HBs ≥ 10 IU/l se považovaly za protektivní s rozdělením na nízké hladiny (10–99 IU/l) a vysoké hladiny (≥ 100 IU/l) [8]. Hladiny protilátek anti-HBs ≥ 250 IU/l na začátku sledování a ≥ 900 IU/l od roku 1998 nebyly dále rozlišovány, a proto nelze vypočítat průměrnou hladinu anti-HBs po očkování.

Za klinicky významnou infekci s pozitivitou HBsAg byla považována pozitivita HBsAg ve 2 následujících vyšetřeních. Sérokonverze anti-HBc, která je klinicky asymptomatická a která vypovídá o menším prolomení imunity u vakcinovaného pacienta, byla definována novou pozitivitou anti-HBc ve 2 následujících vyšetřeních při současné negativitě HBsAg.

Statistická analýza byla provedena pomocí NCSS 2004 (Number Cruncher Statistical System, www.ncss.com). Zastoupení pacientů bylo srovnáváno pomocí oboustranného Fisherova exaktního testu a hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou. Kaplan-Meierovou analýzou bylo hodnoceno vymizení protilátek anti-HBs. Při kumulativní

incidenci pacientů s protektivní hladinou anti-HBs při vakcinaci byl posuzován individuální přínos každého pacienta (např. rozdílná délka sledování), použit byl interval spolehlivosti (CI) 95 %.

Výsledky

Protilátky anti-HBs po vakcinaci

Protilátky anti-HBs po 3. dávce vakcíny byly hodnoceny u 786 pacientů. Ochranná hladina byla prokázána u 389 pacientů (49 %), z nichž 204 pacientů mělo vysoké a 185 pacientů nízké hladiny anti-HBs (tab. 2). Protektivní hladiny anti-HBs častěji vytvořily ženy (52 %) ve srovnání s muži (48 %), rozdíly nebyly statisticky významné ($p = 0,284$).

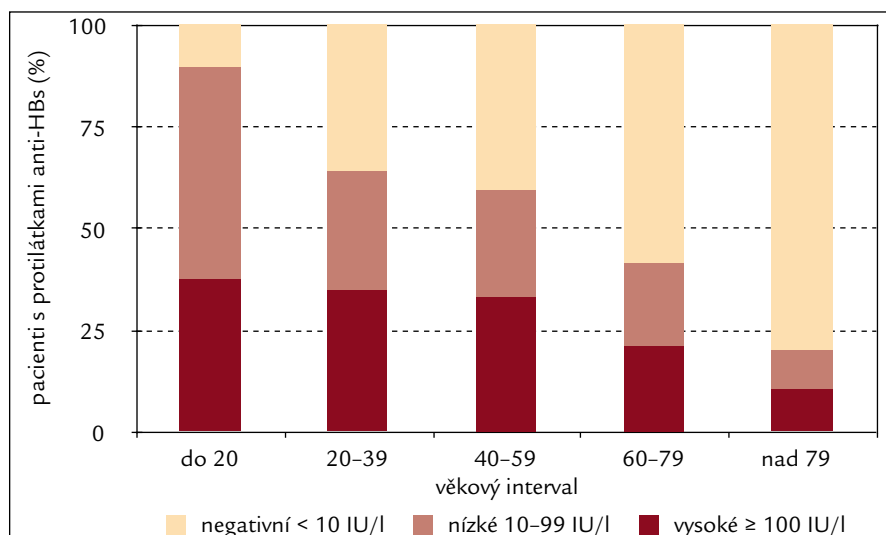
Mladší pacienti vytvořili ochranné hladiny anti-HBs častěji, což je zobrazeno na grafu 1. Ochrannou hladinu anti-HBs vytvořilo 220 z 357 pacientů ve věku do 60 let (62 %), ale jen 169 z 429 pacientů starších (39 %), rozdíly byly statisticky významné ($p < 0,001$).

Pacienti bez dialyzační léčby vytvořili ochranné hladiny anti-HBs častěji (59 %) než pacienti s dialyzační léčbou (38 %), rozdíly byly statisticky významné ($p < 0,001$, tab. 2).

Vyšší zastoupení pacientů s ochrannou hladinou anti-HBs bylo paradoxně prokázáno po podání vakcíny s 20 µg HBsAg (64 %) ve srovnání s 40 µg HBsAg (46 %), rozdíly byly znovu statisticky významné ($p < 0,001$). Přesto uvedené výsledky nepotvrzují vyšší účinnost vakcín s nižším obsahem an-

Tab. 2. Protilátky anti-HBs po 3. vakcíně u 786 pacientů s chronickým selháním ledvin.

	Celkem (%)	Průměrný věk (roky)	Protilátky anti-HBs (IU/l)		
			negativní < 10 počet (%)	nízké 10–99 počet (%)	vysoké ≥ 100 počet (%)
všichni pacienti	786 (100)	59 $\pm$ 15	397 (51)	185 (24)	204 (26)
ženy	376 (48)	60 $\pm$ 15	182 (48)	89 (24)	105 (28)
muži	410 (52)	58 $\pm$ 15	215 (52)	96 (23)	99 (24)
dialýza (0, 1, 2 měsíce)	356 (45)	57 $\pm$ 16	222 (62)	87 (24)	47 (13)
bez dialýzy (0, 1, 6 měsíců)	430 (55)	60 $\pm$ 15	175 (41)	98 (23)	157 (37)
vakcína s 40 µg HBsAg	619 (79)	61 $\pm$ 15	337 (54)	121 (20)	161 (26)
vakcína s 20 µg HBsAg	167 (21)	51 $\pm$ 15	60 (36)	64 (38)	43 (26)

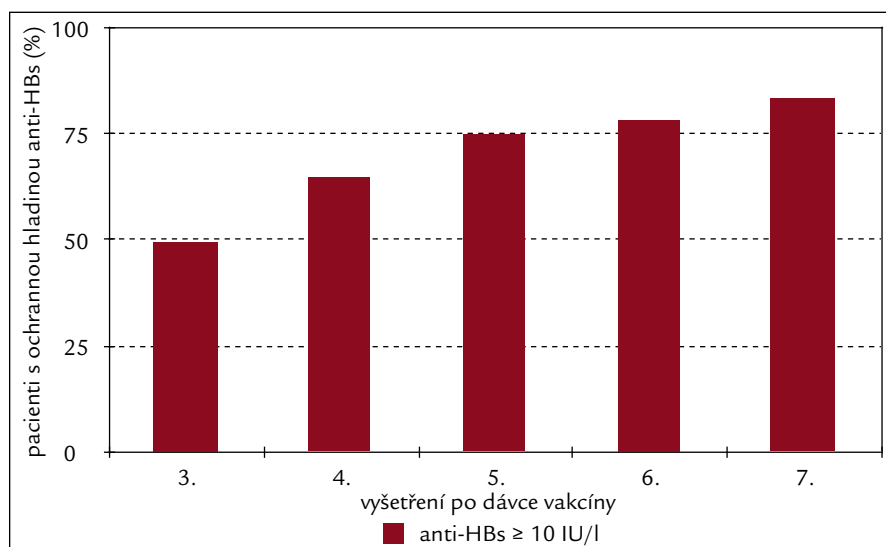


Graf 1. Protilátky anti-HBs po 3. dávce vakcíny u 786 pacientů, závislost na věku.

tigenu, ale vypovídají o faktorech, které příznivě ovlivnily úspěšnost vakcinace u těchto pacientů. Pacienti s nižším obsahem antigenu ve vakcíně byli výrazně mladší než pacienti s vyšším množstvím antigenu (51 vs 61 let), navíc mezi nimi převažovali pacienti bez dialyzační léčby. Pouze u pacientů s nižším obsahem antigenu byla podána o něco účinnější plazmová vakcína. V našem souboru však nebylo možné spolehlivě hodnotit účinnost plazmové vakcíny, neboť po jejím podání byla zjištěna ochranná hladina anti-HBs u 26 z 29 pacientů (90 %), ale u dalších 19 pacientů došlo v průběhu sledování k infekci s pozitivitou HBsAg.

Kumulativní zastoupení ochranné hladiny anti-HBs a revakcinace

Hodnocení zahrnovalo všech 786 pacientů s vyšetřením anti-HBs po základní vakcinaci. U pacientů bez ochranné hladiny anti-HBs po 3. dávce vakcíny byla aplikována 4. dávka vakcíny s následným vyšetřením protilátek. Pokud nebylo dosaženo ochranné hladiny anti-HBs, následovala další revakcinace. Ochranná hladina anti-HBs byla prokázána po 4. a 5. dávce vakcíny u 65 a 74 % pacientů, po 7. dávce vakcíny dokonce u 80 % pacientů (graf 2). U pacientů bez ochranné hladiny anti-HBs po 5. vakcíně byla po roce 2000 vakcinace ukončována, a proto je počet pacientů s vyšším počtem vak-



Graf 2. Kumulativní zastoupení ochranné hladiny anti-HBs v souboru 786 pacientů.

cín malý a výsledky jsou méně spolehlivé. Např. po 5. dávce vakcíny byly protilátky anti-HBs vyšetřeny u 187 pacientů, po 6. a 7. dávce vakcíny jen u 21 a 8 pacientů.

Zastoupení pacientů s ochrannou hladinou anti-HBs v jednotlivých podskupinách po 3.–5. dávce vakcíny je uvedeno v tab. 3. Po 4. dávce vakcíny došlo k zmenšení rozdílů v zastoupení ochranné hladiny anti-HBs, zejména při srovnání pacientů s dialyzační léčbou a bez dialyzační léčby. Po 4. dávce vakcíny byla zjištěna ochranná hladina anti-HBs u 61 % z 357 pacientů s dialyzační léčbou, u těchto pacientů bylo aplikováno prakticky standardní schéma vakcinace v intervalu 0, 1, 2 a 6 měsíců.

Vymizení protilátek anti-HBs

Uvedené hodnocení bylo provedeno u 389 pacientů s ochrannou hladinou anti-HBs po 3. dávce vakcíny. Protektivní hladiny anti-HBs vymizely za 1 rok, 3 roky a 5 let od vakcinace u 7 % pacientů (CI: 4–9 %), 47 % pacientů (CI: 40–54 %) a 68 % pacientů (CI: 61–76 %). U pacientů s vysokými hladinami anti-HBs po vakcinaci přetrvávaly ochranné hladiny anti-HBs delší dobu, jak vyplývá z grafu 3. Za 5 let vymizely protilátky anti-HBs u 54 % pacientů s úvodní vysokou a 85 % pacientů s úvodní nízkou hladinou anti-HBs.

Revakcinace po vymizení anti-HBs

Po vymizení protilátek anti-HBs bylo provedeno 480 revakcinací u 361 pacientů. Ochranné hladiny anti-HBs byly prokázány po 398 revakcinacích (83 %). Revakcinace byla úspěšnější u pacientů bez transplantace ledviny (protektivní anti-HBs po 291 z 337 revakcinací, tj. 86 %) ve srovnání s pacienty po transplantaci ledviny s imunosupresivní léčbou (protektivní anti-HBs po 107 ze 143 revakcinací, tj. 75 %), rozdíly byly statisticky významné ($p = 0,003$). Druhá revakcinace byla provedena u 42 pacientů bez ochranné hladiny anti-HBs, ale protektivní hla-

dinu anti-HBs vytvořilo jen 19 pacientů (45 %).

Infekce s pozitivitou HBsAg

Infekce s pozitivitou HBsAg byla prokázána u 28 pacientů, z nichž se 27 infikovalo v letech 1988–1994 (graf 4). Všichni pacienti se infikovali během dialyzační léčby, u 16 z nich byl vznik HBsAg prokázán po 1. nebo 2. dávce vakcíny. Většina pacientů se nakazila do jednoho roku od zahájení dialyzační léčby, časová závislost mezi zahájením dialyzační léčby a 1. pozitivitou HBsAg je znázorněna v grafu 5.

Průkaz vakcinačního antigenu

V našem souboru byla v prvních 5 dnech po vakcinaci zjištěna pozitivita HBsAg u 1 pacienta, hraniční pozitivita HBsAg u dalších 29 pacientů. U všech pacientů byla při následném vyšetření prokázána negativita HBsAg, což vyloučilo infekci u těchto pacientů a vakcinace u nich pokračovala. Uvedené výsledky je možné vysvětlit průkazem vakcinačního antigenu v krátkém období po očkování [17].

Sérokonverze anti-HBc

Asymptomatická sérokonverze anti-HBc byla prokázána u 10 pacientů, její výskyt v jednotlivých letech je uveden na grafu 4. U 8 pacientů byla sérokonverze anti-HBc zjištěna do 5 let od vakcinace, u 2 pacientů po 11 letech od zahájení vakcinace.

Diskuze

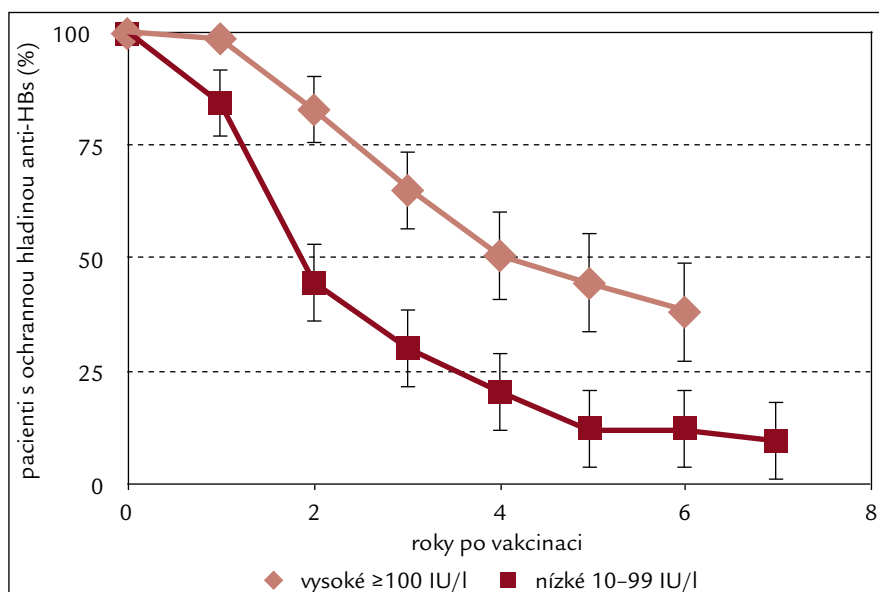
Vakcinace prováděná od konce 80. let minulého století významně přispěla ke snížení četnosti akutní a chronické VHB u pacientů se selháním ledvin v Ostravě. Trvajícím problémem je malá účinnost vakcinace. Po aplikaci 5 dávek vakcíny byla prokázána ochranná hladina anti-HBs jen u 74 % našich pacientů.

Poznatky získané v našem souboru korespondují s údaji uvedenými v české i zahraniční odborné literatuře [1,3,4]. Rovněž v našem souboru docházelo k častým infekcím s pozitivitou HBsAg

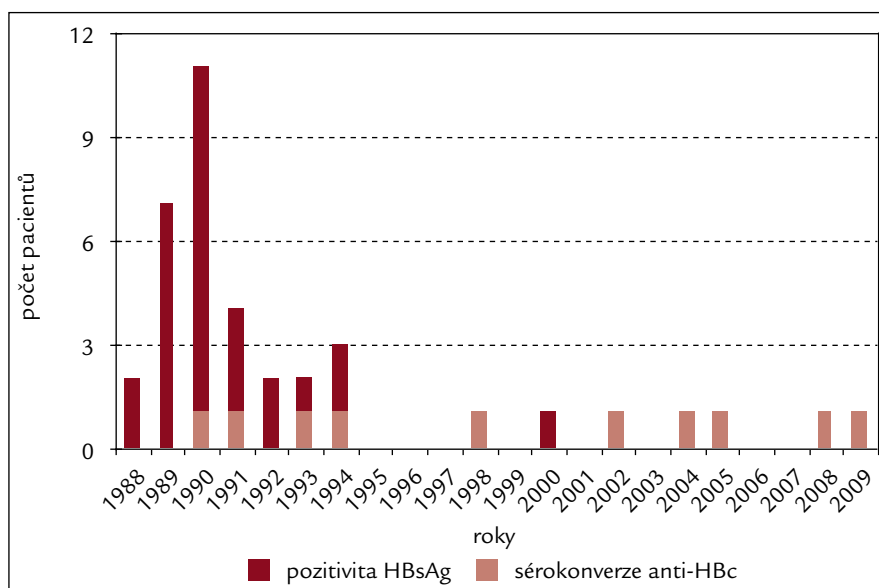
Tab. 3. Ochranné hladiny anti-HBs při pokračující vakcinaci u 786 pacientů s chronickým selháním ledvin.

	Relativní zastoupení pacientů s ochrannou hladinou anti-HBs		
	po 3. dávce (CI)	po 4. dávce (CI)	po 5. dávce (CI)
všichni pacienti	49 % (46–53 %)	65 % (61–68 %)	74 % (71–78 %)
ženy	52 % (47–57 %)	66 % (61–71 %)	79 % (74–83 %)
muži	48 % (43–52 %)	64 % (59–68 %)	71 % (66–76 %)
dialýza (0, 1, 2 měsíce)	38 % (33–43 %)	61 % (56–66 %)	71 % (65–76 %)
bez dialýzy (0, 1, 6 měsíců)	59 % (55–64 %)	67 % (62–72 %)	77 % (73–82 %)
vakcína s 40 µg HBsAg	46 % (42–49 %)	61 % (57–65 %)	72 % (69–76 %)
vakcína s 20 µg HBsAg	64 % (57–71 %)	77 % (70–84 %)	82 % (75–89 %)

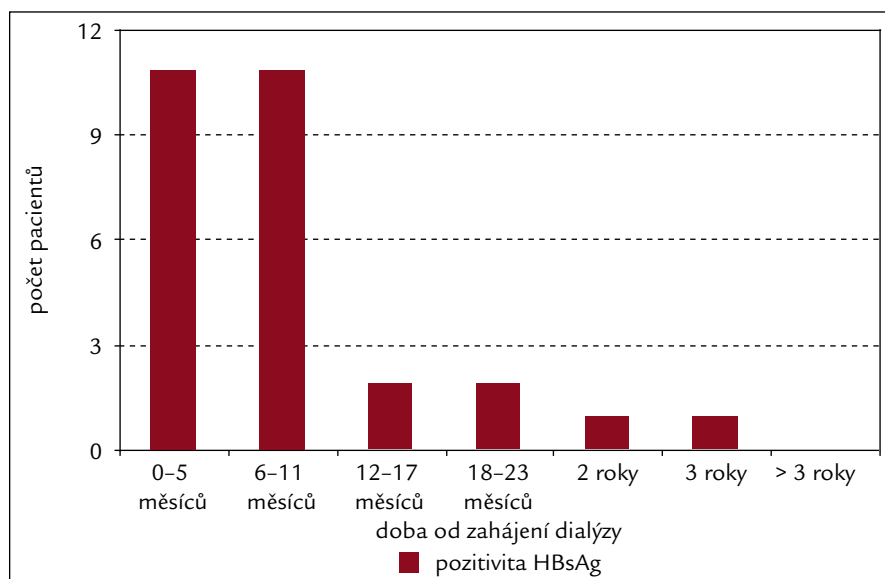
CI – interval spolehlivosti 95 %



Graf 3. Vymizení ochranné hladiny anti-HBs po vakcinaci – závislost na úvodní hladině anti-HBs u 389 pacientů.



Graf 4. Infekce s pozitivitou HBsAg a asymptomatická sérokonverze anti-HBc u 1 271 pacientů se selháním ledvin.



Graf 5. Infekce s pozitivitou HBsAg u 28 pacientů a její vztah k dialyzační léčbě.

jen v prvních letech po zahájení vakcinace. Rizikové bylo zejména období po zahájení dialyzační léčby. Do jednoho roku od zahájení dialyzační léčby byla prokázána první pozitivita HBsAg u 22 z 28 našich pacientů s prokázanou infekcí virem hepatitidy B.

V 90. letech 20. století riziko infekce snížila nejen vakcinace proti VHB, ale i další opatření, např. oddělená dialýza pacientů s pozitivitou HBsAg, zkvalitnění hygienického režimu na dialyzačních odděleních, standardizace pracovních postupů dialyzačního ošetření nebo podání erythropoetinu, což vedlo ke snížení počtu transfuzí krve. V roce 1995 bylo v ČR nosičství HBsAg zjištěno u 14 % dialyzovaných pacientů [18]. V současné době prevalence HBsAg ve vyspělých zemích kolísá v rozmezí 1–7 % [19]. Nové infekce s pozitivitou HBsAg se v současné době u pacientů se selháním ledvin prakticky nevyskytují. Pokud je u pacientů zjištěna pozitivita HBsAg, může se jednat o průkaz vakcinačního antigenu, zejména v 1. týdnu po vakcinaci [17]. Pozitivitu nebo hraniční pozitivitu HBsAg jsme zjistili u 30 našich pacientů v prvních 5 dnech po vakcinaci, ale u všech těchto pacientů byla infekce vyloučena a vakcinace u nich pokračovala.

Asymptomatická sérokonverze anti-HBc, která vypovídá o určitém prolomení imunity u vakcinované osoby,

byla v našem souboru prokázána u 10 pacientů. V odborné literatuře nejsou sérokonverze anti-HBc prakticky zmiňovány. Souvisí to zejména s malým počtem pacientů v zahraničních studiích (většinou jen desítky pacientů) a s krátkou dobou sledování, která většinou nepřekračuje období 2 let od zahájení vakcinace.

Vyšší zastoupení ochranné hladiny anti-HBs bylo v našem souboru prokázáno u žen, mladších pacientů a pacientů bez dialyzační léčby, což koresponduje s literárními údaji [3–5,12,19]. Po 3. a 4. dávce vakcíny byla zjištěna ochranná hladina anti-HBs u 49 a 65 % našich pacientů, což podporuje užívání standardního schématu se 4 dávkami vakcíny s obsahem 40 µg HBsAg v intervalu 0, 1, 2 a 6 měsíců. V našem souboru byly trvale, zejména pro zajištění kontinuity sledování, vyšetřovány protilátky anti-HBs už po 3. vakcíně, což zvyšuje ekonomické nároky na sérologická vyšetření, ale současně přináší i určitou úsporu vakcíny.

Dosud neexistuje shodný názor na to, po kolika dávkách vakcíny se má ukončit očkování, pokud pacient nevytvoří ochranné hladiny anti-HBs. Do roku 2000 obdrželi naši pacienti 6–7 dávek vakcíny, ale pro malou účinnost bylo po roce 2000 očkování ukončováno po podání 5 dávek vakcíny.

Obdobně se doporučuje na Slovensku ukončit vakcinaci po pěti dávkách vakcíny [2]. Ale v Brazílii bylo u pacientů bez ochranné hladiny anti-HBs po vakcinaci (3 dávky s obsahem 40 µg HBsAg v intervalu 0, 1 a 6 měsíců) podáno znovu celé schéma, což představuje 6 dávek vakcíny [9].

Ochranné hladiny anti-HBs vymizely v našem souboru u 7 % pacientů za 1 rok od vakcinace, u 47 % pacientů za 3 roky od vakcinace, a to vždy častěji u pacientů s nízkými úvodními hladinami anti-HBs. Literatura většinou uvádí, že k vymizení protilátek anti-HBs dochází u 1/4–1/2 pacientů v odstupu 1–2 let od vakcinace, častěji u pacientů s nízkými hladinami anti-HBs [2,4,10,13,14]. Údaje o delším sledování pacientů jsou ojedinělé. Např. po 3 letech od podání rekombinantní vakcíny byly prokázány ochranné hladiny anti-HBs u 50 % pacientů, což je obdobné jako v našem souboru [20].

Po vymizení protilátek anti-HBs jsou pacienti v riziku infekce virem hepatitidy B, a proto je doporučena revakcinace [8,10]. Po většině revakcinací v našem souboru (83 %) byla prokázána ochranná hladina anti-HBs, což prokazuje alespoň krátkodobé přetrvávání imunologické paměti po vymizení protilátek anti-HBs. Nižší úspěšnost revakcinací u pacientů po transplantaci ledviny (75 %) souvisí s hlubší poruchou imunity při imunosupresivní léčbě. V odborné literatuře není úspěšnost revakcinací prakticky zmiňována, výjimku představuje studie s adjuvantní vakcínou Fendrix, ve které byla prokázána ochranná hladina anti-HBs po většině revakcinací [20].

Již od 90. let minulého století se hledaly další cesty, jak zlepšit účinnost vakcinace u pacientů s chronickým selháním ledvin. Současné podání vakcíny s adjuvantními látkami (např. interleukin-2, interferon α a γ , erythropoetin, růstové faktory pro neutrofile, hormony thymu) přineslo rozporuplné výsledky a uvedené postupy nepronikly do běžné praxe [4,7,12]. Podání vakcíny s levamisolem zkoumala me-

taanalýza z roku 2009, do které byly zahrnuty 4 studie provedené v Turecku a Iránu [7]. Hodnoceno bylo 328 pacientů, 128 z nich obdrželo vakcínu s levamisolem. U pacientů s levamisolem byla prokázána častější tvorba protilátek anti-HBs, ale poslední studie z roku 2008 rozdíly neprokázala [7,21]. Podání levamisolu s vakcínou nelze v naší republice považovat za schválený postup.

Už počátkem 90. let 20. století se slibnou metodou jevila intradermální vakcinace, která ale vyžaduje zkušený personál a je časově náročná (např. podání 4–16 dávek vakcíny s obsahem 5–10 µg HBsAg) [6,15,16]. V metaanalýze (718 pacientů, z nich 352 s intradermální aplikací) publikované v roce 2010 bylo konstatováno, že intradermální vakcinace byla účinnější v krátkém období po vakcinaci, ale už po půl roce od očkování nebyly zjištěny rozdíly mezi pacienty s intradermální a intramuskulární vakcinací [6]. Intradermální vakcinace je vhodná spíše pro chudší země, v USA není schválena, rovněž v ČR nemá vakcína Engerix-B povolenou intradermální aplikaci.

Na konci minulého století se jevily slibnými vakcíny s více antigeny (kromě HBsAg i pre-S1 a pre-S2) [4,11]. Uvedené vakcíny (např. Hepacare a Bio-Hep-B) se nyní používají jen v několika zemích, do běžné klinické praxe ve většině vyspělých zemí nepronikly. Rovněž v ČR nejsou registrovány.

Nejvíce nadějí se v současné době vkládá do vakcín s novými adjuvantními prostředky, např. AS04 a QS21 [7,11,14]. V Evropské unii je od roku 2005 registrována vakcína Fendrix (GlaxoSmithKline, Belgie), která obsahuje 20 µg HBsAg a adjuvantní prostředek druhé generace AS04 [11,14]. Po podání 4 dávek vakcíny v intervalu 0, 1, 2 a 6 měsíců vytvořilo protektivní hladinu anti-HBs 90 % pacientů s chronickým selháním ledvin, po 3 letech od očkování přetrvávaly protilátky u 80 % pacientů [14,20]. Fendrix se může aplikovat před dialyzační léčbou, ale i během dialýzy, v naší republice je

registrován pro pacienty ve věku od 15 let. Vakcína Fendrix se dosud v ČR prakticky neužívá. Žádoucí je její rozšíření do běžné praxe, zpočátku alespoň pro pacienty bez ochranné hladiny anti-HBs po podání vakcíny Engerix-B.

Závěr

Vakcinace v 90. letech minulého století přispěla ke snížení četnosti VHB u pacientů s chronickým selháním ledvin. Přesto i v současné době po podání rekombinantní vakcíny nevytvoří ochranné hladiny anti-HBs přibližně 1/4 pacientů, zejména pacientů s dialyzační léčbou a starších než 60 let. Vzhledem k dostupnosti účinnějších vakcín proti VHB je vhodné zvažovat jejich použití i v naší republice.

Práce byla podpořena Interní grantovou agenturou MZ ČR, projektem NR/9275-3/2007.

Literatura

1. Seaworth B, Drucker J, Starling J et al. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. *J Infect Dis* 1988; 157: 332–337.
2. Gomboš V. Očkovanie pacientov s chronickou obličkovou nedostatočnosťou proti vírusovej hepatitíde B. *Lek Obz* 2006; 55: 490–493.
3. Skladaný L, Šváb J, Javorský P et al. Imunizácia proti hepatitíde B u hemodialyzovaných pacientov. *Vnitř Lék* 1988; 44: 535–537.
4. Jílková E, Jílek D, Bitterová Z et al. Očkování proti virové hepatitidě B u pacientů s chronickým renálním selháním. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 1997; 46: 135–139.
5. Fraser GM, Ochana N, Fenyves D et al. Increasing serum creatinine and age reduce the response to hepatitis B vaccine in renal failure patients. *J Hepatol* 1994; 21: 450–454.
6. Fabrizi F, Dixit V, Messa P et al. Intradermal vs intramuscular vaccine against hepatitis B infection in dialysis patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Viral Hepat* 2010; doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01354.x.
7. Fabrizi F, Dixit V, Messa P et al. Meta-analysis: levamisole improves the immune response to hepatitis B vaccine in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 756–762.
8. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European consensus group on hepatitis B immunity. *Lancet* 2000; 355: 561–565.

9. Bock M, Barros E, Veronese FJ. Hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: a randomized clinical trial. *Nephrology* 2009; 14: 267–272.

10. Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K et al. Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. *Clin Nephrol* 2007; 68: 228–234.

11. Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including prehaemodialysis and haemodialysis patients. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 235–247.

12. Miguilena-Colina ME, Lozano-Rodríguez T, García-Pozo L et al. Recombinant interferon-alpha2b improves immune response to hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: results of a randomised clinical trial. *Vaccine* 2009; 27: 5654–5660.

13. Ramezani A, Eslamifar A, Banifazl M et al. Efficacy and long-term immunogenicity of hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 394–397.

14. Beran J. Význam druhé generace adjuvantních prostředků v „nových“ vakcínách. *Klin mikrobiol inf léc* 2008; 14: 5–12.

15. Micozkadioglu H, Zumurtdal A, Torun D et al. Low dose intradermal vaccination is superior to high dose intramuscular vaccination for hepatitis B in unresponsive hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007; 29: 285–288.

16. Morais EO, Resende MR, Oliveira AM et al. Intradermal hepatitis B vaccination in patients with advanced chronic renal failure: immunogenicity and follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 849–855.

17. Dow BC, Munro H, Frame D et al. Several assays show hepatitis B positivity soon after vaccination. *BMJ* 1998; 316: 311.

18. Pazdiora P. Virová hepatitida B na dialyzačních střediscích v ČR. *Prakt Lék* 1999; 79: 20–22.

19. Dražilová S, Krupicer P, Mogrovičová D et al. Hepatitida B u hemodialyzovaných pacientů. *Lek Obz* 2009; 57: 145–150.

20. Kong NC, Beran J, Kee SA et al. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 856–862.

21. Sali S, Alavian SM, Hajarizadeh B. Effect of levamisole supplementation on hepatitis B virus vaccination response in hemodialysis patients. *Nephrology* 2008; 13: 376–379.

MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

www.fno.cz

e-mail: ludek.roznovsky@fnsp.cz

Doručeno do redakce: 14. 9. 2010

Přijato po recenzi: 8. 4. 2011